



Valeur pronostique du Strain et des marqueurs inflammatoires sériques dans le SDRA : étude AMIS (ARDS - Markers of Inflammation - Strain)

Élodie Ferret Courjon

► To cite this version:

Élodie Ferret Courjon. Valeur pronostique du Strain et des marqueurs inflammatoires sériques dans le SDRA : étude AMIS (ARDS - Markers of Inflammation - Strain). Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01165097

HAL Id: dumas-01165097

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165097>

Submitted on 18 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de NICE Sophia-Antipolis
Faculté de Médecine



THESE de Médecine

**VALEUR PRONOSTIQUE DU STRAIN ET DES
MARQUEURS INFLAMMATOIRES SÉRIQUES
DANS LE SDRA : étude AMIS
(ARDS – Markers of Inflammation – Strain)**

Thèse présentée et soutenue publiquement le **14 avril 2014** par

Elodie FERRET épouse COURJON

Née le 12/07/1984 à Mâcon (71)

Pour l'obtention du diplôme d'état de **Docteur en Médecine**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur **Gilles BERNARDIN**

Assesseurs : Monsieur le Professeur **Michel CARLES**
Monsieur le Professeur **Jacques LEVRAUT**
Monsieur le Professeur **Marc RAUCOULES-AIME**
Monsieur le Docteur **Jean-Ehrland RICCI**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur **Jean DELLAMONICA**

UNIVERSITE DE NICE – SOFIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au 1^{er} novembre 2013 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUE Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HEBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTE Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GERARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean

M. MAGNE Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses; Maladies Tropicales (45.05)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Dvpt et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstruction, Esthétique (50.04)
M.	MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiologie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédie et Traumatologie (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONGON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie – Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie-Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie - Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	LANGRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MUGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	NAIMI Mourad	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mme	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M.	MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M.	PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrick	Médecine Interne option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Gilles BERNARDIN,

Qui me faites l'honneur de présider mon jury. Merci de m'avoir permis de travailler au sein de votre service où l'efficacité et la bonne humeur générale permettent de mener à bien de grands projets. Merci de votre écoute et de votre attention.

A Monsieur le Professeur Michel CARLES,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour ton enseignement, tes conseils et ton accessibilité (sauf via la téléphonie !)

A Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail. J'espère qu'il retiendra votre intérêt.

A Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME,

Je suis honorée de votre présence dans ce jury. Merci pour votre qualité d'écoute, votre compréhension et vos conseils.

A Monsieur le Docteur Jean-Ehrland RICCI,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également de m'avoir accueillie et initiée à la recherche fondamentale. Cette première expérience ne sera probablement pas la dernière...

A Monsieur le Docteur Jean DELLAMONICA,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de ta disponibilité, de tes précieux conseils, de ta confiance, de ta pertinence clinique et de tes analyses critiques. Tes qualités humaines sont à l'image de tes compétences professionnelles : exemplaires... Merci.

A Madame le Professeur Carole ICHAI,

Merci pour votre enseignement et votre accueil dans la spécialité. C'est un honneur de pouvoir débiter ma carrière au sein de votre service.

A Madame le Docteur Annick LALLIA-BEGUE,

Merci pour votre écoute, vos conseils avisés et votre compréhension. Votre caractère n'a d'égal que votre gentillesse...

A Annalisa, Isa, Daniel et toute l'équipe de gynécologie-obstétrique,

Merci de votre soutien et de votre bonne humeur. Les mois passés avec vous ont été un pur bonheur...

A Hervé, Denis, Rémi, Anne-Marie et tout le personnel de réanimation médicale,

Merci de votre aide et de votre patience. Venir le weekend pour les dosages n'a jamais été une corvée grâce à la bonne ambiance générale du service !

A Pierre-Eric, Daisy, Bernard, Walid (pendant tes gardes !) et tout le service du STCPO,

Je n'ai pas eu l'occasion de réaliser de semestre au STCPO pendant mon internat mais ça a été un plaisir de passer quelques heures auprès de vous lors de l'inclusion des patients. Merci de votre aide.

A toute l'équipe de la réanimation de Saint-Roch,

Merci pour ces 2 derniers mois d'internat. Cela présage de deux années merveilleuses de clinicat !

A Barbara Zunino,

Merci de ton aide. Grâce à toi, j'ai appris à faire des manipulations au laboratoire et cela dans une ambiance très agréable. Merci aussi à ton acolyte Elodie !

A mes co-internes d'anesthésie-réanimation,

Avec un petit clin d'œil particulier pour les mois de fous rires passés avec Rémi, Mika, Alain, Romain, Thomas, Quentin, Benjamin, DE, Abdel, Julien,... Une dédicace spéciale à une amie : Hayfa et un grand merci à Fabien pour tes talents de geek !

A Johan,

Mon mari, ma moitié, mon compagnon de vie et de voyage, ... Merci de ton soutien. Sans ta présence et tes mots, l'aboutissement de mon internat aurait été beaucoup plus difficile ... Je t'aime.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue et entourée d'amour. Votre investissement et votre bonne humeur au travail sont un exemple pour moi. Je souhaite mener ma carrière aussi brillamment que vous.

A mes sœurs Gaëlle et Angélique, leurs maris Fabrice et José et leurs enfants Juline, Cameron, Clément et Andrew

Un seul coup de téléphone pendant une pause et me voilà remplie d'énergie pour me remettre au travail ! Deux familles merveilleuses ...

A ma tata Mylène,

Merci de tes conseils. Tu as toujours trouvé les mots adaptés lorsque j'en avais besoin...

Tu es irremplaçable.

A ma grand-mère,

J'espère avoir ton énergie et la même joie de vivre quand j'aurai ton âge !

A Birgitta, Jean-Hubert, Hortense, Fredrik, Hector et sa future petite sœur,

Vous êtes une belle-famille tellement agréable. Merci de votre soutien.

A ma musicienne préférée Amandine,

Nos carrières ne nous laissent que peu de temps pour nous voir mais nos liens restent indestructibles...

A Nathalie et Eric,

Merci pour ces moments d'évasion. Avec vous, la fatigue des gardes disparaît en une fraction de seconde !

A mes ami(e)s de Lyon,

C'est toujours un bonheur de se retrouver...

I. Sommaire

Liste des professeurs au 1 ^{er} novembre 2013 à la Faculté de Médecine de Nice	2
Remerciements.....	6
 INTRODUCTION	11
1. Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë	11
a) Définition	11
b) Epidémiologie.....	11
c) Etiologies.....	12
d) Physiopathologie.....	12
e) Prise en charge du SDRA.....	14
f) Les phénomènes inflammatoires au cours du SDRA	17
2. Le strain.....	19
a) Définition	19
b) Volume Pulmonaire de Fin d'Expiration	20
c) Techniques de mesure	20
d) Inflammation et strain	21
3. Justification et objectif de l'étude.....	22
 MATERIEL ET METHODES	23
1. Type d'étude.....	23
2. Critères de jugement	23
3. Sélection des sujets	23
a) Critères d'inclusion.....	23
b) Critères de non inclusion.....	23
c) Critères d'exclusion	24
4. Nombre de sujets nécessaires à l'étude.....	24
5. Déroulement de l'étude.....	24
a) Matériel	24
b) Protocole	25
c) Données collectées et méthodes de mesure.....	26

6. Schéma synoptique du protocole	27
7. Analyse statistique	27
8. Financement de l'étude	27
 RESULTATS	 28
1. Patients	28
2. Mécanique ventilatoire et échanges gazeux	28
3. Paramètres ventilatoires : VPFE et strain.....	29
4. Analyse des cytokines dans le LBA	30
5. Analyse des cytokines plasmatiques.....	31
 DISCUSSION.....	 32
1. Le strain et les paramètres ventilatoires	32
2. Paramètres biologiques inflammatoires	33
3. Perspectives	35
4. Limites	36
5. Conclusion.....	37
 BIBLIOGRAPHIE.....	 38
 SERMENT D'HIPPOCRATE	 42
 RESUME	 43

II. INTRODUCTION

1. Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

a) Définition

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) est une **pathologie pulmonaire hypoxémiante sévère** consécutive à une altération de la barrière alvéolo-capillaire. Sa première description a été réalisée par Dr Ashbaugh en 1967 [1] puis a été précisée en 1994 dans une conférence de consensus américano-européenne (CCAE) rédigée par Dr Bernard [2]. La définition actuelle est celle de Berlin réalisée par la Task force internationale [3], publiée en 2012, qui a tenté de préciser les critères cliniques pour définir des niveaux de gravité. Cette définition, proposant 3 niveaux de sévérité, a une bonne validité clinique. En effet, l'analyse des cohortes préexistantes de patients en SDRA montre un taux de mortalité et un nombre de jours de ventilation croissants selon le niveau de gravité. La définition se base sur des critères simples mesurables au lit du patient et peut être résumée sous forme d'un tableau (tableau 1) :

Tableau 1 : Classification de Berlin du SDRA

SDRA	Léger	Modéré	Sévère
Temps	Début aigu < 1 semaine d'un contexte clinique compatible, avec nouveaux/aggravation des symptômes		
Hypoxémie = $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ + PEP ou CPAP ≥ 5	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ + PEP ≥ 5	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ + PEP ≥ 10
Radiographie pulmonaire	Opacités bilatérales	Opacités bilatérales	Opacités dans au minimum 3 quadrants
Origine de l'œdème	Défaillance respiratoire non expliquée essentiellement par une défaillance cardiaque ou une surcharge volémique		

Abréviations : PaO_2 = pression artérielle en oxygène - FiO_2 = Fraction Inspirée en Oxygène - PEP=Pression Expiratoire Positive

Le SDRA est caractérisé par une altération des échanges gazeux secondaire à une **inflammation pulmonaire diffuse** avec œdème alvéolaire lésionnel.

b) Epidémiologie

L'incidence réelle du SDRA selon la nouvelle définition est difficile à établir. En effet, toutes les études de cohortes sont antérieures à 2012 et n'incluent pas toutes le SDRA léger correspondant à Acute Lung Injury (ALI) dans la définition de la CCAE.

L'étude européenne la plus récente est l'étude ALIEN [4] réalisée en Espagne de 2008 à 2009 qui retrouvait une **incidence des SDRA modérés et sévères de 7,2/100 000 habitants/an**. Une autre étude épidémiologique nommée ALIVE [5], réalisée en 2003 dans 78 services de réanimation de 10 pays européens, rapportait des données concernant les ALI, donc SDRA légers. Leur incidence était de 7,1% des patients admis en réanimation et 55% d'entre eux évoluaient vers des SDRA modérés ou sévères dans les 3 jours. Ces chiffres européens ne sont pas homogènes avec ceux des autres continents. Par exemple, aux Etats-Unis, une étude récente réalisée dans le Minnesota de 2001 à 2008, retrouvait une incidence des SDRA sévères et modérés de 38,9/100 000 habitants/an [6]. Ces variations intercontinentales pourraient être expliquées en particulier par des différences importantes de densités de population dans le monde et le flou inhérent à l'ancienne définition.

Concernant la mortalité des patients souffrant de SDRA, une revue de la littérature [7] se basant sur les études réalisées de 1984 à 2006 retrouvait une diminution des décès de 1984 à 1993 puis une stabilisation de 1994 à 2006 à un taux de 36,2% dans les essais contrôlés randomisés et de 44% dans les études observationnelles. Ce **taux de mortalité est variable de 20% à 52%** selon la sévérité du SDRA.

c) Etiologies

Les étiologies de SDRA peuvent être d'origine pulmonaire (pneumopathie infectieuse, contusion, inhalation de fumée ou de gaz, noyade,...) ou extra-pulmonaire (choc septique, poly-traumatisme, hémorragie méningée, pancréatite aiguë, poly-transfusion,...) [8]. Mais en pratique cela n'influence pas le pronostic des patients en termes de mortalité, de durée de séjour en réanimation et d'apparition de défaillance d'organe [9]. Néanmoins la prise en compte des différences entre les mécanismes pathogéniques initiaux pourraient peut être permettre une meilleure prise en charge thérapeutique [10]. Les étiologies de SDRA se sont modifiées au cours du temps avec une augmentation des origines septiques (pulmonaires et extra-pulmonaires) et une diminution des SDRA post-traumatiques et post-transfusionnels [11].

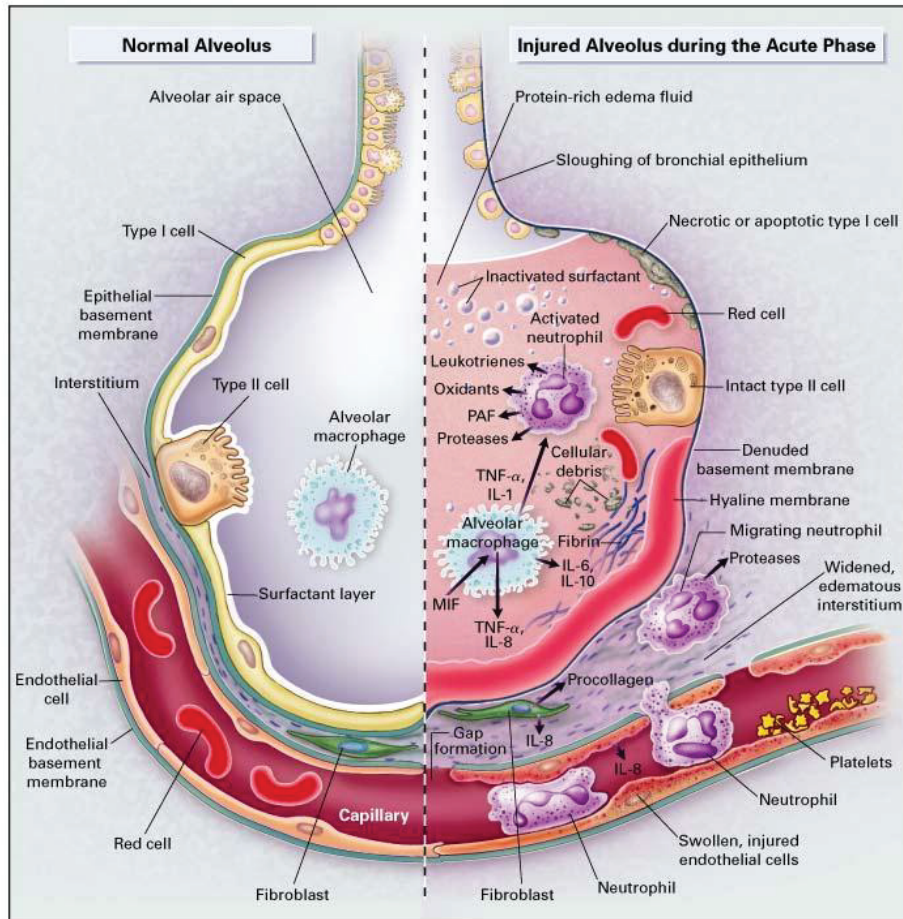
d) Physiopathologie

Phase d'œdème pulmonaire

Cet œdème est **lésionnel** ce qui le diffère de l'œdème pulmonaire cardiogénique. En effet, il existe une **altération de la membrane alvéolo-capillaire secondaire aux processus inflammatoires dysrégulés de la réponse immunitaire innée** [12]. Des cytokines pro-inflammatoires, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), Interleukines (IL) 1 et 6 sont sécrétées par les macrophages et les cellules endothéliales. Ces facteurs solubles sont à l'origine de cascades d'activation cellulaire successives, en particulier sur les polynucléaires neutrophiles attirés par les chémokines IL8 [13]. Ces cellules activées sont à l'origine de la destruction des pneumocytes qui composent la membrane alvéolo-capillaire (figure 1). Il existe alors une perméabilité excessive permettant le passage de molécules de hauts poids moléculaires et la formation d'un œdème. Cela entraîne un comblement alvéolaire d'origine mixte associant un exsudat (alvéolite fibrino-leucocytaire) et un transsudat (œdème alvéolaire). Les

conséquences de ce comblement sont d'une part une diminution de la ventilation et d'autre part une baisse de la compliance par modification des propriétés élastiques pulmonaires et par diminution de la synthèse de surfactant (synthétisé par les pneumocytes de type II (PII) détruits également). Ces lésions, non réparties de manière homogène dans les poumons, sont à l'origine d'un effet shunt (déséquilibre entre la ventilation et la perfusion).

Figure 1 : Physiopathologie et mécanismes inflammatoires au cours du SDRA [13]



Phase proliférative

Cette phase correspond à la **prolifération cellulaire**, en particulier des pneumocytes mais avec des proportions plus importantes des cellules de type II (habituellement : 90% de type I et 10% de type II). Ces PII ont en effet la capacité de synthétiser des facteurs indispensables pour la ré-épithélialisation avec restauration d'une architecture normale, la différenciation des cellules de type I et la synthèse de surfactant. Cette prolifération cellulaire **entretient les phénomènes inflammatoires** et apparaissent alors des micro-thrombi dans les capillaires alvéolaires. Cela contribue à augmenter les résistances vasculaires et à générer une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire, qui est aggravée par l'association de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et de la compression vasculaire par les alvéoles distendues.

Phase de fibrose

Cette phase est définie par l'apparition de **tissu fibreux au niveau des membranes hyalines et des septa alvéolaires** mais son mécanisme est mal connu. Cette formation de tissu fibreux est variable selon les patients et peut atteindre l'ensemble des espaces alvéolaires avec fibrose interstitielle et alvéolaire. Cette phase peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique.

Conséquences de ces modifications physiopathologiques

Le SDRA correspond donc à une atteinte **parenchymateuse sévère, plus ou moins diffuse** dans l'ensemble des poumons mais avec une **répartition inhomogène**. En effet, le parenchyme est alors constitué de zones saines normalement ventilées, d'autres faiblement aérées de manière intermittente (en particulier suite au défaut de surfactant) et enfin de zones en collapsus chronique donc non aérées qui sont corrélées au degré d'hypoxémie. En fonction de la répartition de ces lésions sur analyse tomographique, on distingue alors des **SDRA lobaires, patchy** ou **diffus** [14]. Cette typologie n'a pas d'impact sur la prise en charge thérapeutique.

Il est important de tenir compte des conséquences du SDRA sur la Capacité Résiduelle Fonctionnelle qui subit en effet une diminution majeure. La ventilation mécanique administrée avec une réduction importante des volumes aérés, a été résumée par Gattinoni avec le **concept de « baby-lung »** [15]. Ce concept est développé dans le chapitre concernant le strain.

e) Prise en charge du SDRA

La prise en charge du SDRA repose sur 2 axes principaux : le **traitement étiologique** et la **prise en charge symptomatique** avec au premier plan l'amélioration de l'hématose.

Ventilation protectrice

La ventilation mécanique, bien qu'indispensable dans la prise en charge thérapeutique, peut majorer les lésions pulmonaires. Les traumatismes induits par la ventilation, en anglais : Ventilatory Induced Lung Injury (VILI), font suite à 3 mécanismes principaux :

- le « **volotrauma** » secondaire à une distension excessive par l'insufflation du volume courant et caractérisé par un œdème riche en protéines avec lésions alvéolaires diffuses, épithéliales et endothéliales [16]
- l'« **atelectrauma** » correspond à une atteinte locale liée aux cisaillements suite aux mouvements d'ouverture/fermeture répétés des alvéoles [17]
- le « **biotrauma** », conséquence de l'inflammation alvéolaire, infectieuse ou mécanique, avec production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF- α ,...) [18]

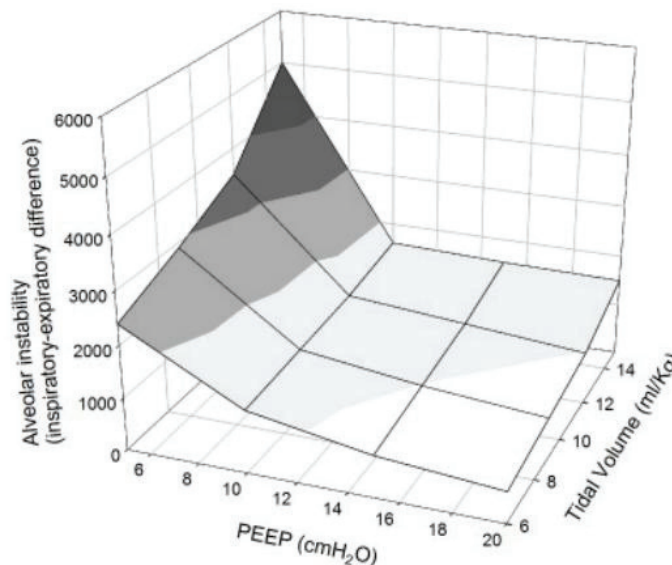
Les zones les plus à risque de volotrauma sont les plus compliantes, c'est-à-dire les zones saines [19]. Tandis que les atelectrauma lèsent préférentiellement les zones qui sont aérées de manière intermittente.

Dans des conditions physiologiques, les propriétés mécaniques de la paroi thoracique, l'interdépendance alvéolaire, le surfactant et la matrice extracellulaire évitent le collapsus alvéolaire. Le défaut de l'un de ces mécanismes conduit à une instabilité alvéolaire, correspondant à une déformation excessive des tissus au cours de chaque inspiration. Cette instabilité augmente le risque de VILI [20]. Au cours du SDRA, la plupart de ces mécanismes sont altérés et l'instabilité alvéolaire est donc majeure.

Afin de limiter les VILI, il est donc nécessaire d'une part de contrôler les pressions intra-alvéolaires en limitant le volume courant [21] et d'autre part de maintenir un volume pulmonaire minimal de fin d'expiration afin d'empêcher les collapsus alvéolaires (figure 2) et donc les alternances ouverture/fermeture [22]. Ainsi les modalités de ventilation au cours du SDRA ont fait l'objet de recommandations par les sociétés savantes (conférence d'experts de la Société de Réanimation de Langue Française) en 2005 [23] :

- Volume courant (VT) de 6 à 8 ml/kg de poids théorique (déterminé selon la taille du patient)
- Objectif de Pression de plateau (P_{plat}) ≤ 30 cmH₂O
- Débit inspiratoire élevé (> 50 l/min)
- Fraction inspirée en oxygène (FiO_2) adaptée : minimum nécessaire pour maintenir une saturation artérielle en oxygène (SaO_2) entre 88 et 92% (FiO_2 la plus basse possible afin de diminuer les risques d'atélectasies de dénitrogénéation)

Figure 2 : influence des paramètres ventilatoires sur la stabilité alvéolaire [20]



Le maintien d'un volume minimal de fin d'expiration nécessite une **Pression Expiratoire Positive (PEP)**. Cette pression doit être ajustée afin d'**optimiser le recrutement alvéolaire**

tout en limitant ses effets indésirables qui sont d'une part cardio-vasculaires (par diminution du retour veineux et donc de la pré-charge cardiaque) et d'autre part pulmonaires par barotraumatisme (avec donc nécessité de respect d'une $Plat \leq 30\text{cmH}_2\text{O}$) [24]. L'application de la PEP permet de lutter contre l'hypoxémie et de réduire le risque d'atélectrauma [25]. Les grands essais multicentriques (ExPress [24], LOVS [26], ALVEOLI [27]) n'ont pas montré de diminution de la mortalité à J28 (objectif principal) dans le groupe haute PEP quelque soit son niveau et la méthode de réglage. En revanche, la méta-analyse de 2009 [28], montre que les patients les plus sévères bénéficieraient d'une PEP élevée.

En tenant compte du dérecrutement induit par la baisse du VT, des **manœuvres de recrutement** sont fréquemment réalisées en pratique au cours du SDRA, mais sans homogénéisation des méthodes rendant ainsi leur analyse difficile. Ces manœuvres augmentent le volume pulmonaire et l'oxygénation de façon ponctuelle mais semblent moins efficaces que la PEP pour obtenir un recrutement comparable [29]. De plus, il a été montré qu'une manœuvre de recrutement appliquée au cours d'une ventilation à « haut » volume (10 ml/kg de poids théorique) était inefficace, indiquant que les alvéoles maintenues ouvertes par le VT conventionnel n'étaient pas recrutables [30]. La proposition actuelle serait de réaliser des manœuvres de recrutement ne dépassant pas une durée de 10 secondes afin de limiter les effets hémodynamiques tout en obtenant un effet maximal sur l'oxygénation [31].

Sédation et curarisation

Au cours du SDRA, il est indispensable d'optimiser les interactions patient/ventilateur. Pour cela, il est nécessaire de mettre en place une **sédation à posologie minimale efficace** afin d'assurer le confort du patient et de diminuer la consommation globale d'oxygène (en particulier en mettant au repos les muscles respiratoires du patient).

Le recours à la **curarisation** est souvent nécessaire, en particulier à la phase initiale du SDRA, afin d'optimiser la ventilation mécanique en éliminant tout mouvement respiratoire (toujours possible malgré la sédation). Cela permet ainsi de maîtriser la pression de plateau et d'améliorer l'oxygénation [32]. Néanmoins, il est important de limiter au minimum le temps de curarisation car l'inactivité diaphragmatique entraîne une atrophie de ce muscle dès la première heure, s'aggravant au cours du temps [33].

Décubitus ventral

En décubitus dorsal (DD), de manière physiologique il existe un gradient antéropostérieur de pression pleurale dû à la gravité. Ainsi les zones ventrales sont mieux ventilées que les régions dorsales déclives. Cet effet est majoré par la masse cardiaque et est associé à un gradient céphalo-caudal secondaire à la pression intra-abdominale (PIA). Ces gradients de pression sont donc dépendants de la gravité, contrairement à la perfusion pulmonaire. En effet, quelque soit la position du corps, les zones dorsales sont toujours mieux perfusées [34]. Cela semble être lié à la configuration et à la structure des vaisseaux pulmonaires qui sont composés de segments à haute conductance vasculaire [35].

Or, **au cours du SDRA, le gradient de pression antéro-postérieur est majoré suite à la réduction du volume pulmonaire ventilable**. Il existe donc un shunt intra-pulmonaire important puisque la majeure partie de la perfusion pulmonaire est destinée à des zones mal aérées. Le décubitus ventral (DV), en inversant les effets de la gravité, permet donc d'homogénéiser les rapports ventilation/perfusion [36] et donc de réduire le shunt. Il modifie également le gradient céphalo-caudal en diminuant les effets intra-thoraciques de la PIA. Il a été montré qu'une PIA importante (hyperpression) aggravait la défaillance respiratoire avec prolongation de l'hospitalisation et augmentation de la mortalité [37].

De plus, le DV permet un drainage des sécrétions bronchiques non mobilisables en position dorsale [38]. Cet effet n'est, a priori, pas majeur sur les changes gazeux. En effet, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le poids des sécrétions lors des positions de DV et de DD, ni de corrélation entre ce poids et l'oxygénation [39].

Ces différents phénomènes lors du DV permettent donc de recruter un nombre supérieur d'alvéoles comparé au DD [38]. Les gaz sont ainsi distribués de manière plus homogène dans les poumons entraînant une diminution du stress et du strain [40].

Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un **gaz vasodilatateur pulmonaire sélectif**. Son administration via les voies aériennes permet une délivrance uniquement au niveau des alvéoles ventilées. Cela permet ainsi d'une part de diminuer l'effet shunt en entraînant une vasodilatation sélective des vaisseaux pulmonaires aérés et d'autre part de diminuer la pression artérielle pulmonaire. Parallèlement, le NO a des effets néfastes, en particulier par une augmentation du stress oxydant des globules rouges avec apparition de méthémoglobinémie [41] qui pourrait nuire à la délivrance systémique de l'oxygène. Jusqu'à ce jour, aucune étude n'a montré de bénéfice clinique à long terme de cette thérapie [42]. L'administration de NO pourrait donc être réservée à des procédures de courte durée lors d'hypoxémie sévère, en attendant la mise en place d'autres thérapies de suppléance comme l'Oxygénation Membranaire Extracorporelle (ECMO).

f) Les phénomènes inflammatoires au cours du SDRA

Au cours de la phase initiale du SDRA, il existe un **dysrégulation des processus inflammatoires de la réponse immunitaire innée** [12]. Cela correspond à une hyperactivation intra-alvéolaire des cellules neutrophiles et des macrophages associée à une production de médiateurs et cytokines pro-inflammatoires [43]. Ces phénomènes inflammatoires sont à l'origine d'une destruction cellulaire intra-alvéolaire, en particulier des cellules épithéliales et endothéliales. L'**altération de ces barrières** entraînerait une **perte de compartimentalisation** des cytokines alvéolaires qui diffuseraient ainsi dans le secteur systémique [44].

Cette inflammation semble aggravée par la ventilation artificielle. En effet de nombreuses études humaines et animales ont mis en évidence une augmentation du nombre de médiateurs inflammatoires intra-pulmonaires et systémiques au cours de la ventilation

mécanique [44-47]. L'importance de ces phénomènes inflammatoires est corrélée à la stratégie de ventilation : la ventilation protectrice réduit la réponse inflammatoire, comparée à une ventilation à haut volume courant.

Parmi ces médiateurs inflammatoires, certaines cytokines ont des variations bien corrélées aux phénomènes physio-pathologiques. Le **Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α)** est une cytokine pro-inflammatoire non présente en intra-alvéolaire en l'absence de pathologie. Au cours du SDRA, le TNF α est présent en intra-alvéolaire [48] et dans le secteur systémique. Ses concentrations sont proportionnelles au volume courant [45].

L'**Interleukine 18 (IL18)** est également un marqueur intéressant car sa concentration plasmatique est plus importante au cours d'un SDRA avec sepsis que dans un cas de sepsis isolé [49], permettant une distinction entre l'inflammation liée au phénomène infectieux et l'inflammation réactionnelle du SDRA. Cette cytokine agirait comme un activateur autocrine et provoquerait l'expression d'autres médiateurs inflammatoires [50]. Une corrélation négative, à la phase initiale de SDRA, entre le taux plasmatique d'IL18 et le rapport PaO₂/FiO₂ a été mise en évidence dans l'étude de Makabe [51].

Une concentration plasmatique élevée d'**Interleukine 8 (IL8)**, chimiokine des cellules neutrophiles, est de mauvais pronostic au cours du SDRA [52-53], et semble corrélée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité [54].

Enfin, l'**Interleukine 6 (IL6)** est une cytokine pro-inflammatoire dont la concentration, intra-alvéolaire et sérique, est proportionnelle à la sévérité du SDRA [55] et au risque de mortalité [56].

Ces corrélations reflètent le rôle de l'inflammation au cours du SDRA.

2. Le strain

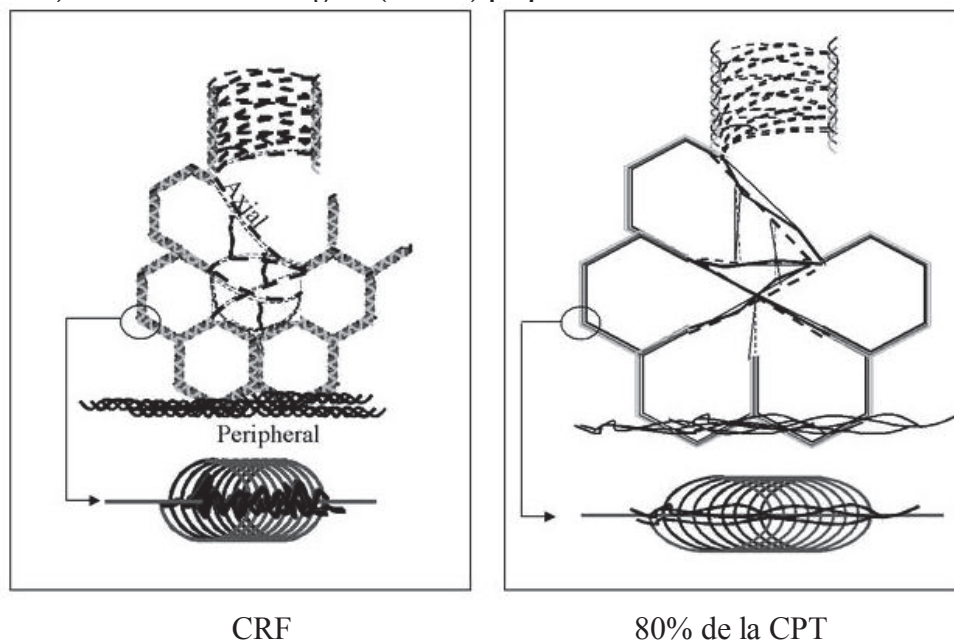
a) Définition

Afin de définir le strain, l'équipe de L. Gattinoni [57] a proposé un parallèle entre poumon et mécanique :

- L'équivalent de la **tension ou stress** (distribution des forces par unité de surface s'opposant à une charge externe) dans le poumon total serait représenté par la pression transpulmonaire (ΔP).
- Le **strain** serait la **déformation** de la structure associée au stress, soit pour le poumon le changement de volume (volume courant) par rapport au volume pulmonaire de base (capacité résiduelle fonctionnelle=CRF)

La structure anatomique du poumon repose sur des fibres extensibles (élastine) et des fibres inextensibles (collagène) qui sont « repliées » au repos. La capacité pulmonaire totale (CPT) représente le maximum d'extension de ces fibres et la CRF leur état de repos (figure 3). Lors de leur mise en tension, les fibres s'opposent à la pression transpulmonaire appliquée :
 $\Delta P = \text{pression des voies aériennes} - \text{pression pleurale}$

Figure 3 : disposition des fibres dans un acinus alvéolaire : association de fibres élastiques (ressorts) et de fibres de collagène (cordes) [15]



Il existe alors une **relation linéaire entre le stress et le strain** dont le coefficient multiplicateur est l'**élastance pulmonaire spécifique (E_{LPS})**. Cela peut être résumé par l'équation suivante :

$$\Delta P = E_{LPS} \times (V_T / CRF)$$

Ou $\text{stress} = E_{LPS} \times \text{strain}$

En se basant sur ce concept, Chuimello *et al.* [58] ont montré que le VT rapporté au poids théorique et la Pplat n'étaient pas des critères suffisamment précis pour évaluer le stress et le strain, en particulier à cause du recrutement de nouvelles alvéoles qui entraîne une surestimation du strain. On retrouve des résultats similaires dans l'étude animale de Liu *et al.*[59]. Ainsi, **afin de déterminer le strain, il est nécessaire de mesurer le volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE).**

b) Volume Pulmonaire de Fin d'Expiration

En physiologie respiratoire, la **Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF)** est le volume pulmonaire présent dans les poumons à la fin d'une expiration normale. Ce volume correspond à la somme du Volume de Réserve Expiratoire (VRE) et du Volume Résiduel (VR). Chez un adulte sain, debout, au repos, la CRF est d'environ 2000ml. Elle est liée à la taille du sujet. La CRF théorique peut être calculée avec la formule de l'étude d'Ibanez [60] :

CRF théorique d'une femme (en litre) = $1.39 \times \text{taille (en mètres)} - 0.424$

CRF théorique d'un homme (en litre) = $5.48 \times \text{taille (en mètres)} - 7.05$

Lors d'une **ventilation avec une PEP**, le terme de CRF ne peut être utilisé (car les conditions ne sont pas physiologiques) et on lui préfère celui de **Volume Pulmonaire de Fin d'Expiration (VPFE)**. Ainsi, au cours d'une ventilation mécanique avec PEP, le **strain** est déterminé par l'équation: $VT/VPFE$.

c) Techniques de mesure

Il existe différentes méthodes de mesure du volume pulmonaire.

Certaines sont **basées sur l'imagerie** comme la **Tomodensitométrie (TDM) thoracique** qui pourrait être considérée comme une technique de référence car elle dissocie les zones aérées, tissulaires et liquidiennes en se basant sur les mesures de densité. Mais cette méthode ne permet pas des mesures répétées dans le temps et l'irradiation qu'elle entraîne n'est pas négligeable. L'**impédancemétrie** est également basée sur l'imagerie via des impulsions électriques répétées, mais elle permet une analyse seulement partielle du poumon (plan de coupe).

D'autres techniques sont basées **sur l'analyse des gaz par méthodes de dilution**. Les gaz utilisés sont **l'hélium, l'oxygène ou l'azote**. La dilution de l'hélium est considérée comme un « gold standard » mais nécessite un appareillage complexe et onéreux et l'analyse des gaz n'est pas instantanée. Le lavage de l'oxygène est d'utilisation facile mais non disponible en pratique.

Le **lavage de l'azote** est une technique commercialisée, facile à utiliser au lit du patient. Elle est **reproductible et permet des mesures précises**, même en présence de PEP

élevée [61]. La technique modifiée du lavage de l'azote a bénéficié de l'amélioration (vitesse, miniaturisation et précision) des analyseurs d'oxygène (O_2) et de dioxyde de carbone (CO_2), permettant de limiter les variations d' O_2 nécessaires à la mesure. Les mesures de volumes sont effectuées à partir de variations de la FiO_2 ; ainsi en tenant compte de la diffusion des gaz dans l'alvéole au cours d'une faible modification de la FiO_2 (10%), les mesures continues d' O_2 et de CO_2 permettent de déduire la concentration d'azote et donc le volume pulmonaire [62].

Cette méthode de mesure est disponible, en option, sur un ventilateur de soins intensifs (Engström General Electric, Madison, WI, USA). La spirométrie associée à l'analyse des gaz, obtenue via un pneumotachographe couplé à une ligne de prélèvement de gaz au niveau de la pièce Y, permet une mesure de volume pulmonaire. Chaque mesure nécessite une vingtaine de cycles respiratoires (environ 1 minute) et correspond à la moyenne de la mesure obtenue lors de l'augmentation de la FiO_2 (wash-out) et celle obtenue lors du retour à la FiO_2 de base (wash-in). Un écart entre le wash-in et le wash-out supérieur à 20% est considéré comme une erreur et entraîne une exclusion de la mesure par la machine.

Cette technique permet la mesure du VPFE chez les patients en ventilation mécanique [63] et cela sans modification des paramètres ventilatoires.

d) Inflammation et strain

Une récente étude de Gonzalez-Lopez [64] a mis en évidence des taux significativement plus élevés de cytokines pro-inflammatoires (IL6 et IL8) dans les lavages broncho-alvéolaires de patients en SDRA avec des strains élevés comparés à ceux avec des strains bas (avec une sévérité clinique similaire : même rapport PaO_2/FiO_2 au moment des mesures et des prélèvements).

Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec ceux d'une étude de Terragni basée sur des explorations scannographiques [46] qui mettait en évidence des concentrations intra-alvéolaires plus importantes d'IL6 et d'IL8 chez les patients présentant moins de zones pulmonaires aérées. Ces zones étant les plus compliantes et donc les plus exposées aux volotrauma, leur faible nombre est corrélé à l'importance du strain.

3. Justification et objectif de l'étude

Actuellement la sévérité du SDRA et l'efficacité des thérapeutiques sont évaluées sur un seul critère : le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Ce rapport permet de déterminer la gravité du patient à un instant précis mais pas de prédire l'évolution du SDRA. Ainsi, **à ce jour, il n'existe pas de facteur pronostique dynamique de ce syndrome dont la pathogénèse est liée à des phénomènes inflammatoires** [12]. L'obtention d'un critère pronostique reproductible permettrait une adaptation précoce des traitements et une diminution de leurs effets délétères.

En tenant compte de la physiopathologie du SDRA, nous avons émis l'hypothèse que les patients ayant un strain élevé et donc a priori une inflammation intra-pulmonaire importante [64], présenteraient un SDRA plus grave avec une évolution plus sévère que les patients avec le même rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mais avec un strain inférieur.

Notre étude a donc pour objectif principal de **déterminer si le strain, paramètre mesurable au lit du patient, pourrait être un facteur pronostique dynamique dans le SDRA comparé à des critères cliniques et immunologiques**. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'évolution de l'oxygénation et de l'inflammation au cours du SDRA.

III. MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Cette étude est **prospective, observationnelle, monocentrique**, réalisée du 1^{er} décembre 2013 au 31 mars 2014 dans le service de réanimation médicale - Archet 1 et dans le service médico-chirurgical (STCPO) - Archet 2 du CHU de Nice.

Cette étude a obtenu une autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) le 8 octobre 2013 et est enregistrée dans la base de données nationale, gérée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) ainsi que sur *clinicaltrial.gov*.

Le consentement éclairé, oral et écrit, de la personne de confiance (ou famille) était obtenu avant toute inclusion. Le consentement du patient était obtenu à son réveil.

2. Critères de jugement

Le **critère principal de jugement** était l'évolution du strain par rapport à celle du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ au cours du SDRA

Les **critères de jugement secondaires** étaient :

- l'évolution des taux de cytokines alvéolaires et plasmatiques pro-inflammatoires comparée à celle du strain
- le nombre d'heures cumulées avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$
- mortalité au 28^{ème} jour (J28)
- nombre d'heures où le patient est en ventilation mécanique
- pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

3. Sélection des sujets

a) Critères d'inclusion

- Patients en **SDRA modéré et sévère** selon la classification de Berlin (tableau 1) :
- début aigu < 1 semaine
 - rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ après 24h de ventilation mécanique avec $\text{PEP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
 - présence d'opacités alvéolo-interstitielles bilatérales sur la radiographie pulmonaire
 - défaillance respiratoire non expliquée essentiellement par une défaillance cardiaque ou une surcharge volémique

b) Critères de non inclusion

- Age < 18 ans

- Grossesse
- Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère documentée
- Hypoxémie sévère : $SpO_2 < 88\%$ et/ou $PaO_2 < 50\text{mmHg}$ avec une $FiO_2 = 100\%$
- Traitement pouvant interférer avec les paramètres inflammatoires mesurés : immunosuppresseurs ou corticothérapie au long cours
- Patient immunodéprimé : hémopathie, VIH (risque d'interférence avec les dosages des cytokines)
- Personnes vulnérables (mineur, majeur sous tutelle, personne privée de liberté)

c) Critères d'exclusion

- Retrait du consentement éclairé par la famille, la personne de confiance ou le patient
- Décision de l'investigateur ou du promoteur

4. Nombre de sujets nécessaires à l'étude

Cette étude physiologique s'appuie sur les données de la littérature et notre expérience.

A partir d'une étude antérieure au sein du service de réanimation médicale du CHU de Nice, une différence significative de strain chez les patients recruteurs a été démontrée sur 30 patients [65]. Cette étude était réalisée avec la même méthode de mesure de strain que l'étude AMIS.

L'étude de Gonzalez-Lopez sur 22 patients (16 en SDRA et 6 contrôles) [64] a montré des différences au niveau du strain et des marqueurs de l'inflammation.

Selon l'étude de la validité externe de la définition de Berlin [3], des durées de ventilation médiane de 12 à 19 jours sont attendues avec une mortalité de 41 à 52%.

En tenant compte de ces différents paramètres, l'analyse de **20 patients** sur les plans physiologiques, gazométriques et immunologiques avec une stratégie unique de ventilation devrait permettre de mettre en évidence une relation entre le strain, l'inflammation et le devenir des patients.

5. Déroulement de l'étude

a) Matériel

Les patients ont été ventilés avec le **ventilateur Engström Carestation** (General Electric Healthcare – USA) couplé à un circuit patient standard de 1,8 mètres (Datex-Ohmeda Division – Finlande).

La sédation des patients nécessaire à la phase initiale du SDRA n'a été pas modifiée (association midazolam-fentanyl). La curarisation était laissée à la discrétion du médecin en charge du patient.

Les **prélèvements sanguins** (gazométries artérielles et prélèvements sanguins pour les dosages de cytokines) étaient réalisés directement sur la ligne de cathéter artériel du patient mis en place pour les soins courants de tout patient ventilé.

Le **lavage broncho-alvéolaire (LBA)** était réalisé sous fibroscopie bronchique (fibroscope Pentax) dans les premières 24 heures après diagnostic du SDRA sévère ou modéré. Il est réalisé en soins courants de manière systématique pour la documentation microbiologique. Une partie de ce prélèvement était récupérée pour les analyses de l'étude.

b) Protocole

Les patients sédatisés, intubés et ventilés depuis 24h, présentant les critères de SDRA sévère ou modéré ont été inclus dans l'étude et ventilés selon les recommandations de la SRLF [18] en ventilation assistée contrôlée (VAC) avec VT=6 ml/kg de poids théorique, débit carré de 60 L/min, temps de pause de 0,2s et FiO₂ adaptée à la saturation pulsée.

A partir du jour de l'inclusion (J0), la mesure automatisée du VPFE était alors effectuée pluri-quotidiennement pendant toute la durée de la ventilation mécanique.

Après les premières mesures de VPFE, le prélèvement de LBA et le 1^{er} prélèvement sérique, les paramètres du respirateur ont été ajustés pour optimiser l'hématose du patient. Ainsi la PEP a été augmentée jusqu'à obtenir une Pplat \leq 30cmH₂O. Le retentissement hémodynamique (nécessité d'augmentation des doses de catécholamines et/ou pression artérielle moyenne <60mmHg) était également un facteur limitant à l'augmentation de la PEP.

Sur le plan biologique :

- **à J0** : un prélèvement était effectué par un médecin (investigateur ou co-investigateur) au cours du LBA (réalisé systématiquement pour la documentation bactériologique) + un prélèvement sérique était effectué au cours des prélèvements sanguins quotidiens
- **à J1** : 2nd prélèvement sérique
- **à J2** : 3^{ème} prélèvement sérique
- **à J4** : 4^{ème} prélèvement sérique
- **à J6** : 5^{ème} prélèvement sérique
- **à J13** : 6^{ème} prélèvement sérique

Les résultats des gazométries artérielles quotidiennes (soins courants) ont également été relevés.

Les prélèvements sériques et les mesures du VPFE étaient arrêtés lorsque le patient présentait un rapport PaO₂/FiO₂>200 et/ou lorsque la ventilation contrôlée était arrêtée au

profit de la ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VS-AI) (les mesures de strain étant impossibles à cause des variations de VT liées aux efforts du patient).

c) Données collectées et méthodes de mesure

Mesure du VPFE

Le VPFE était mesuré en utilisant la technique de lavage de l'azote (washing/washout) [36]. La mesure automatisée se faisait sans modification des fonctions ventilatoires, grâce au module « CRF INview » du ventilateur qui intégrait des algorithmes logiciels et un monitoring des gaz expirés. Cette méthode de mesure est couramment utilisée dans le service afin d'optimiser la ventilation des patients les plus graves [61, 65].

La mesure du VPFE était programmée toutes les 2 heures.

Le strain était ensuite calculé via la formule : $\text{strain} = \text{VT} / \text{VPFE}$ (le VT étant une constante pour chaque patient puisque défini selon le poids théorique).

Prélèvements et mesures des cytokines dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le LBA est une méthode d'investigation qui permet le recueil par fibroscopie de cellules alvéolaires, de molécules et d'agents infectieux présents dans les espaces aériens profonds. Il était prélevé au cours d'une fibroscopie réalisée par un médecin du service de réanimation médicale dans les 24 premières heures du diagnostic de SDRA modéré ou sévère. Les prélèvements étaient effectués dans le lobe inférieur droit (les atteintes pulmonaires étant majoritairement diffuses au cours du SDRA) après injection de 30ml de NaCl 9‰. Ils étaient effectués de manière stérile. Un volume de 4ml était prélevé sur ce LBA et le reste était envoyé pour analyses bactériologiques à visée diagnostique (soins courants).

Ces 4ml étaient séparés dans 3 tubes Eppendorf de 1ml qui étaient centrifugés ensuite immédiatement pendant 10 minutes à 4°C à 15000rpm puis transférés dans de nouveaux tubes Eppendorf et enfin congelés à -80°C dans les locaux de l'Unité 1065 du Centre de Recherche Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), équipe-3.

Les dosages de concentration de cytokines IL6, IL8, IL18 et TNF α étaient effectuées par quantification sur des plaques Elisa. L'analyse des concentrations de cytokines dans le LBA n'étant pas soumise à une technique protocolisée, des dosages-tests à 1, 10 et 100 μ l ont été effectués sur les plaques Elisa de chaque cytokine afin de déterminer les volumes adaptés. Toutes les plaques Elisa étaient étalonnées avant chaque analyse.

Prélèvements et mesures des cytokines sériques

Les prélèvements étaient effectués au cours des prélèvements sanguins quotidiens sur la ligne du cathéter artériel du patient dans un tube contenant un gel servant de membrane de séparation. La quantité d'un prélèvement était de 4ml. Il était centrifugé immédiatement à 2500rpm pendant 10 minutes à 24°C puis 2 ml de sérum était récupéré et séparé dans 2 tubes

Eppendorf de 1ml. Ces 2 tubes étaient alors congelés à -80°C dans les locaux de l'Unité 1065 du Centre de Recherche Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), équipe-3.

Les dosages de concentration de cytokines IL6, IL8, IL18 et TNF α étaient effectués par quantification sur des plaques Elisa. Un étalonnage de chaque plaque était effectué avant analyses.

6. Schéma synoptique du protocole

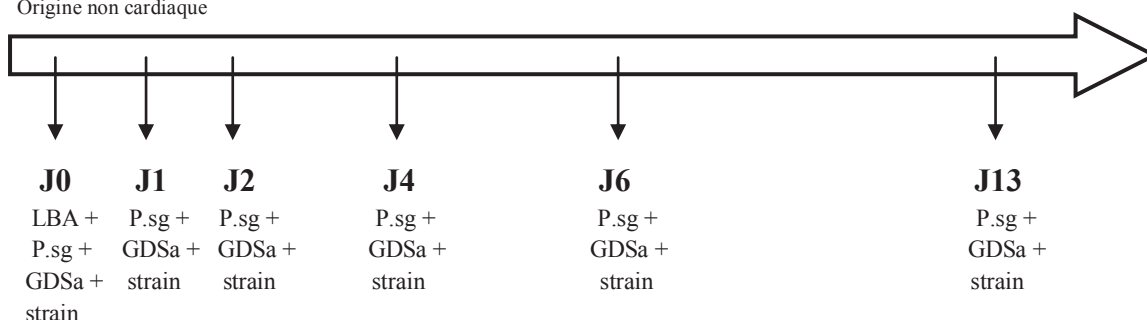
SDRA modéré ou sévère

Début aigu

PaO₂/FiO₂ \leq 200 avec PEP \geq 5

Infiltrats pulmonaires radiologiques

Origine non cardiaque



ARRET prématuré si PaO₂/FiO₂ > 200 et/ou VS-AI

Abréviations : J= jour - LBA = lavage broncho-alvéolaire – P.sg = prélèvement sanguin – GDSa = gaz du sang artériel – strain = mesure du strain – VS-AI = Ventilation spontanée avec aide inspiratoire

7. Analyse statistique

Les données sont exprimées en médiane et interquartiles [1^{er} ; 3^{ème}]. Des tests non-paramétriques ont été utilisés. Le test U de Man et Withney était employé pour les variables continues et nominales et le test de Wilcoxon pour les variables continues. Une valeur de p<0.05 était considéré comme significative.

8. Financement de l'étude

L'étude était financée par le Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Nice.

IV. RESULTATS

1. Patients

Les résultats préliminaires sur 8 patients sont présentés : 7 hommes et 1 femme, ont été inclus entre décembre 2013 et mars 2014. Aucun patient n'a été exclu du protocole. Pour 5 patients, l'origine du SDRA était pulmonaire : 4 pneumopathies bactériennes et 1 virale. Les autres SDRA étaient également secondaires à des causes médicales : 2 pancréatites et 1 choc septique à point de départ urinaire. Les données démographiques sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critères démographiques à l'inclusion

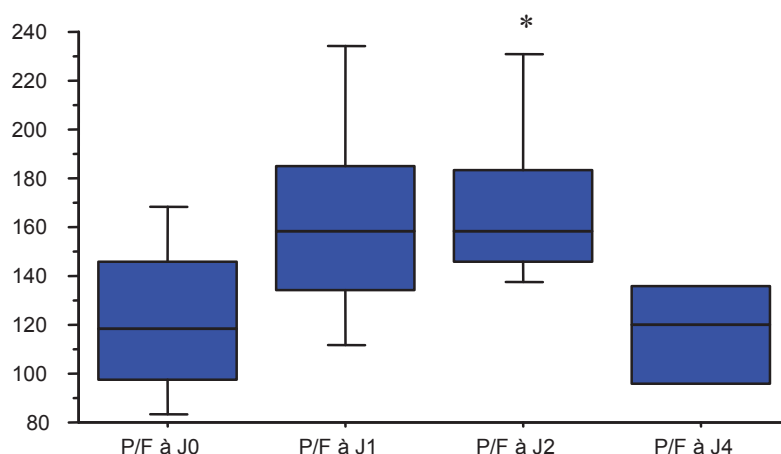
Paramètres	Valeurs
Nombre de patients	8
Age (années)	56 [45 ; 68]
Taille (mètres)	1,73 [1,70 ; 1,75]
IMC	25 [22 ; 28]
Nombre défaillance(s)	2 [1,75 ; 2]
IGS2	47 [42 ; 53]
SDRA sévère ($P/F \leq 100$)	2
SDRA modéré ($100 < P/F \leq 200$)	6

Abréviations : IMC=Indice de Masse Corporelle – IGS2=Index de Gravité Simplifié 2

2. Mécanique ventilatoire et échanges gazeux

A l'inclusion, la valeur médiane du rapport PaO_2/FiO_2 était de 119 [104 ; 144] avec une PEP à 10 [9 ; 12] cmH₂O. Ce rapport augmentait entre J0 et J2 ($p=0,02$) : figure 4.

Figure 4 : Evolution du rapport PaO_2/FiO_2 au cours du temps



* = $p < 0,05$ par rapport à J0

La PEP était augmentée entre J0 et J1 ($p=0,06$). Parallèlement, la compliance s'améliorait ($p=0,02$) durant cette même période (tableau 3).

Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est resté inférieur à 200 pendant 149 [122 ; 203] heures. La durée médiane de ventilation contrôlée était de 162 [115 ; 215] heures. Les données concernant les échanges gazeux et la mécanique ventilatoire sont résumées dans le tableau 3. A J6, deux patients étaient toujours en ventilation contrôlée et avaient un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, dont le patient 7 (non évaluable suite à sa gravité clinique, sous $\text{FiO}_2=100\%$). Le sevrage ventilatoire (date d'extubation) était obtenu après 242 [194 ; 485] heures de ventilation.

Tableau 3 : Evolution des paramètres ventilatoires et des échanges gazeux

Temps	J0 (n=8)	J1 (n=7)	J2 (n=7)	J4 (n=5)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	119 [104 ; 144]	158 [135 ; 180]	158 [150 ; 182] *	130 [110 ; 141]
PaCO_2 (mmHg)	44 [38 ; 56]	36 [34 ; 40]	38 [36 ; 43]	46 [37 ; 47]
pH	7,33 [7,25 ; 7,40]	7,36 [7,34 ; 7,44]	7,38 [7,37 ; 7,41]	7,34 [7,33 ; 7,4]
PEP (cmH₂O)	10 [9 ; 12]	12 [10 ; 13]	12 [11 ; 13]	10 [10 ; 12]
Pplat (cmH₂O)	28 [25 ; 29]	25 [22 ; 28]	29 [24 ; 31]	29 [28 ; 30]
Compliance (ml/cmH₂O)	27 [24 ; 30]	29 [28 ; 37] *	30 [24 ; 34]	24 [22 ; 27]
VPFE (ml)	1542 [1136 ; 1704]	1580 [1417 ; 1927]	1648 [1582 ; 1867]	1739 [1727 ; 1833]
Strain	0,30 [0,25 ; 0,36]	0,27 [0,23 ; 0,31]	0,27 [0,24 ; 0,27] *	0,24 [0,24 ; 0,25]

* = $p < 0,05$ en comparaison avec les valeurs de J0

n = nombre de patients

Trois patients ont bénéficié de séances de décubitus ventral. Un patient a été mis sous NO. Au niveau des effets indésirables, il n'y a pas eu de pneumothorax. Un patient a présenté une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) et un autre est décédé de sa défaillance respiratoire. Il n'y a pas eu d'hypercapnie majeure ni d'acidose respiratoire. Le taux de mortalité à J28 était de 25% (2 patients décédés).

3. Paramètres ventilatoires : VPFE et strain

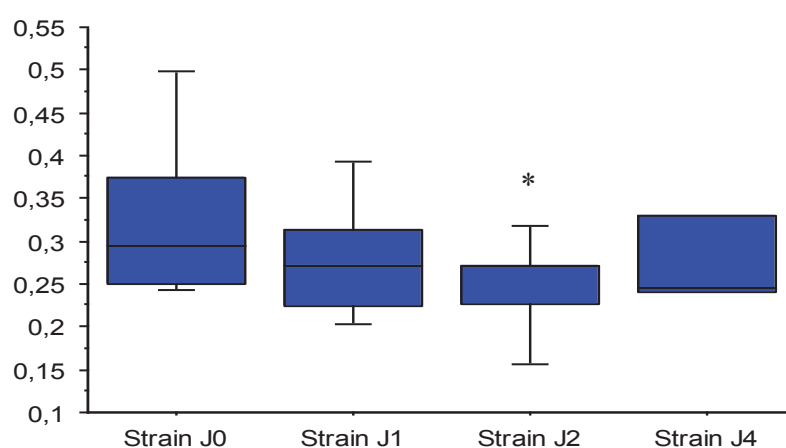
A l'inclusion (J0), la valeur médiane du VPFE était de 1542 [1136 ; 1704] ml, correspondant à 63 [57 ; 69] % de la CRF théorique. Les 2 patients présentant des SDRA sévères avaient les 2 mesures les plus faibles de VPFE : 743 ml et 1065 ml, respectivement 30% et 42% de leurs CRF théoriques.

Le VT étant une constante définie selon la taille du patient (poids théorique), le strain était dépendant essentiellement du VPFE. A J0, les 2 valeurs de strain les plus élevées étaient donc celles des patients en SDRA sévères, mesurées à 0,4 et 0,54. La valeur médiane du strain pour tous les patients était de 0,30 [0,25 ; 0,36].

Il existe une diminution du strain entre J0 et J2 ($p=0,04$) (figure 5).

Le patient 6 a présenté une ré-ascension du strain dans un contexte de PAVM à partir de J2. Après 72 heures de phase ascendante, son strain a diminué de nouveau de manière concomitante à la guérison de la pneumopathie. Le patient 7 a lui aussi eu une évolution différente avec des valeurs de strain stables et toujours élevées (minimum=0,33). Les mesures de strain ont été interrompues à partir de J5 suite à la gravité clinique du patient nécessitant une ventilation continue avec une FiO_2 à 100% et la mise sous NO. Ce patient est décédé de sa défaillance respiratoire à J12.

Figure 5 : Evolution du strain au cours du temps

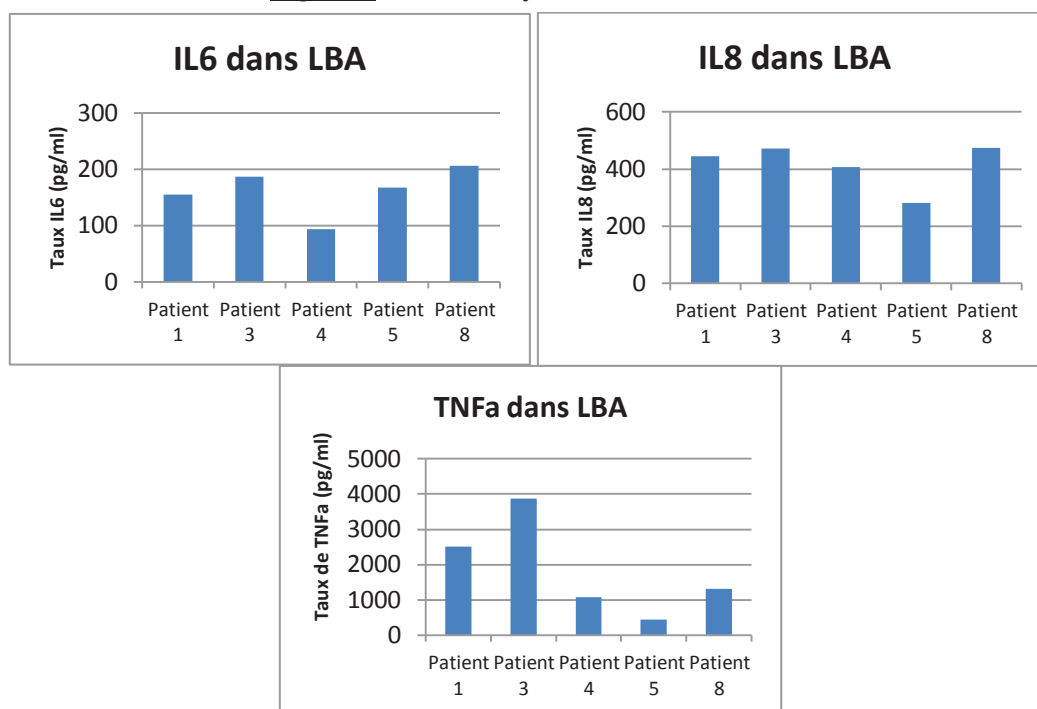


* = $p < 0,05$ en comparaison avec les valeurs de J0

4. Analyse des cytokines dans le LBA

Cinq LBA ont pu être analysés. Les 3 autres étaient trop épais avec une centrifugation impossible, même à 15000 rpm. La valeur médiane du taux d'IL6 était de 168 [156 ; 187] pg/ml. Celle de $TNF\alpha$ était de 1318 [1076 ; 2512] pg/ml et celle d'IL8 de 67 [61 ; 71] pg/ml (figure 6). Les dosages d'IL18 sont restés négatifs. Nous n'avons pas observé de taux plus élevés de cytokines chez les patients présentant des SDRA sévères.

Figure 6 : Taux de cytokines dans le LBA



5. Analyse des cytokines plasmatiques

A l'inclusion, la médiane du taux d'IL6 sérique était de 203 [94 ; 574] pg/ml. Celle d'IL8 était de 45 [20 ; 57] pg/ml. Pour l'IL18, la médiane était de 87 [69 ; 357] pg/ml et pour le TNFα, le taux était nul chez 4 patients et la médiane à 26,5 [0 ; 129,5] pg/ml (tableau 4).

Le taux de TNFα était quasi indétectable chez tous les patients dès J1. Les taux d'IL6 et IL8 évoluaient de manière assez comparable avec une diminution globale progressive. A J4, la valeur médiane du taux d'IL6 était de 179 [90 ; 356] pg/ml et celle d'IL8 de 10 [6 ; 13] pg/ml. Par contre, le taux d'IL18 avait tendance à augmenter au cours de l'évolution avec un taux médian à J4 de 269 [156 ; 378] pg/ml (tableau 4).

Tableau 4 : Evolution du taux de cytokines sériques

Temps	J0	J1	J2	J4	J6
IL6	203 [94 ; 574]	262 [185 ; 335]	155 [98 ; 410]	179 [90 ; 356]	136 [83 ; 306]
IL8	45 [20 ; 57]	21 [10 ; 23]	17 [14 ; 23]	10 [6 ; 13]	12 [6 ; 29]
IL18	87 [69 ; 357]	110 [70 ; 265]	65 [60 ; 300]	269 [156 ; 378]	701 [350 ; 738]
TNFα	26,5 [0 ; 129,5]	0 [0 ; 45]	0 [0 ; 7,5]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 77,5]

Nous avons observé une ré-augmentation transitoire du taux d'IL6 à J2 chez le patient qui a présenté une PAVM. Le taux d'IL8 est resté stable et celui d'IL18 à augmenter plus tardivement (à J4). Chez le patient 7, les taux d'IL6 et d'IL8 n'ont pas diminué au cours du temps.

DISCUSSION

Les résultats préliminaires sur un échantillon de 8 patients présentant des SDRA sévères et modérés ont permis de mettre en évidence une diminution du strain au cours de l'évolution et en parallèle une amélioration du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. La compliance augmentait dès J1. Un seul de ces patients est décédé de sa défaillance respiratoire. De manière intéressante, son strain a évolué différemment avec une stabilité au cours du temps (toujours supérieur à 0,33). Une augmentation transitoire du strain a été constatée au cours de la PAVM. Les taux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires IL6 et IL8 ont évolué de manière assez comparable au strain mais de façon non significative.

1. Le strain et les paramètres ventilatoires

Le strain représente la déformation pulmonaire. Il est proportionnel au stress qui est la force nécessaire pour appliquer cette déformation. Cette force correspond à la pression transpulmonaire qui varie selon l'élastance pulmonaire globale composée de l'élastance pulmonaire et de l'élastance de la paroi thoracique. L'élastance pulmonaire étant variable, pour une même Pplat appliquée, les pressions transpulmonaires peuvent être différentes [66]. Nos résultats corroborent ce principe : au cours de l'évolution, nous avons observé une diminution globale de la déformation pulmonaire sans modification notable de la Pplat.

Initialement, le strain a été défini comme égal au rapport VT/CRF donc en l'absence de PEP [58]. Mais ce paramètre de PEP doit être pris en compte en pratique. En effet, l'application d'une pression expiratoire a des effets non négligeables. D'une part, elle induit un recrutement en maintenant les alvéoles ouvertes dans les zones aérées initialement de manière intermittente [65], elle augmente alors le VPFE. D'autre part, la PEP augmente la tension dans les zones les plus compliantes, déjà aérées. Le risque de déformation est alors majoré. L'étude de Bellani par analyse métabolique [67] nous conforte dans cette idée. En effet, cette analyse par tomographie avec émission de positons (PET-scan) de poumons de patients en SDRA montre une augmentation d'activité métabolique uniquement dans les zones bien aérées. L'importance de cette activité serait corrélée au strain régional. L'étude ne retrouvait pas d'augmentation d'activité métabolique dans les zones aérées de manière cyclique (les plus à risque d'atelectrauma), ni dans les zones non aérées. Selon les études antérieures à celle de Bellani, cette activité métabolique correspondrait à de l'inflammation [68]. La PEP a donc des effets potentiellement antagonistes sur le strain pouvant l'améliorer en augmentant le VPFE mais également l'aggraver en augmentant la déformation des unités alvéolaires déjà distendues. Chez les patients présentant un SDRA, le recrutement pulmonaire est très variable [69]. Ainsi, pour une même valeur de PEP, on améliore la stabilité alvéolaire pour certains patients, définis comme PEP-répondeurs, alors que d'autres ont une déformation pulmonaire majorée. Cela pourrait expliquer en partie la différence d'évolution des patients en SDRA soumis aux mêmes protocoles thérapeutiques, avec au premier plan la ventilation protectrice. Cette différence d'évolution est visible sur nos résultats à J4 qui reflètent les paramètres des 5 patients dont le SDRA persiste malgré les thérapeutiques mises en place.

Afin d'étudier l'évolution de la déformation pulmonaire au cours du SDRA, nous aurions pu utiliser uniquement le VPFE puisque le VT était constant au cours de la ventilation pour chaque patient (=6ml/kg de poids théorique). Mais l'abstraction du VT dans notre analyse aurait entraîné un biais. En effet, ce paramètre est imposé au patient par le respirateur. En fonction du volume insufflé, le risque de sur-distension alvéolaire n'est pas négligeable [16]. Il est donc indispensable de contrôler ce volume pour aérer les alvéoles sans entraîner de distension excessive. Le contrôle de ce volume permettrait ainsi de limiter l'instabilité alvéolaire [20] en limitant cette distension. L'élastance pulmonaire étant variable selon les patients, en particulier chez ceux en SDRA, la répercussion du VT sur les alvéoles n'est pas prévisible. Nous ne pouvons donc pas prévoir de l'absence totale de sur-distension alvéolaire malgré l'utilisation d'une ventilation « protectrice » avec un VT de 6ml/kg de poids théorique. Cette ventilation à bas VT a des effets moins néfastes que celle à haut volume [21] mais n'en est pas dépourvue totalement. La prise en compte du VT dans notre analyse était donc indispensable. De plus, le VT étant variable selon le sexe et la taille du patient, les valeurs de VT variaient de 350 et 450 ml selon les patients. En conclusion, l'analyse brute des VPFE sans prise en compte des VT, n'aurait pas reflété de manière précise la déformation pulmonaire.

Au cours de notre étude, nous avons pu observer des variations des taux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires IL6 et IL8 qui semblent assez comparables à celles du strain mais notre effectif reste trop faible. Une relation entre la déformation pulmonaire et la réponse immunitaire pourrait être expliquée par deux mécanismes différents. D'une part, la déformation pulmonaire pourrait conduire, à partir d'un certain seuil, à un processus de mécano-transduction à l'origine d'une libération de cytokines pro-inflammatoires. D'autre part, les effets des processus inflammatoires dysrégulés de la réponse immunitaire innée à la phase initiale du SDRA pourraient altérer l'élastance pulmonaire et donc majorer le strain. Quelque soit le mécanisme, le concept de relation entre déformation pulmonaire et réponse immunitaire semble pertinent.

2. Paramètres biologiques inflammatoires

Les cytokines, protéines de faibles poids moléculaires, sont un groupe diversifié de médiateurs inflammatoires. Elles sont produites par de nombreux types cellulaires, qui initient et orchestrent la réponse de l'hôte aux différentes contraintes. Les cytokines interagissent avec des récepteurs hautement spécifiques de la surface cellulaire, provoquant une série d'événements de signalisation intracellulaire. De nouvelles protéines et d'autres cytokines sont alors synthétisées dans la cellule cible [70]. Si ces procédés ne sont pas régulés, ils peuvent donner lieu à une amplification excessive de la cascade inflammatoire et la surproduction de médiateurs pro-inflammatoires avec hyperactivation du système immunitaire.

La physiopathologie du SDRA correspond en grande partie à une dysrégulation de la réponse immunitaire innée [13]. Les cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL6 et IL8 ont des rôles majeurs dans ce syndrome. Par ailleurs, la ventilation, qui fait partie intégrante de la

prise en charge du SDRA, est elle-même à l'origine de la synthèse de ces mêmes cytokines suite aux lésions pulmonaires qu'elle crée ou aggrave [45]. Une stratégie ventilatoire visant à éviter les surdistensions alvéolaires et à maintenir le recrutement pulmonaire tout au long du cycle respiratoire est indispensable car elle permet de diminuer de manière significative les médiateurs inflammatoires intra-alvéolaires [71]. Compte tenu de la corrélation des taux d'IL6 et d'IL8 au pronostic et à la sévérité du SDRA, il paraît intéressant d'optimiser la stabilité alvéolaire afin de diminuer les phénomènes inflammatoires. Dans notre étude, nous avons observé une ré-augmentation des taux de cytokines plasmatiques IL6, IL8 et IL18 au cours de la PAVM qui peut être assimilée à une agression du parenchyme pulmonaire.

Actuellement il n'existe pas de technique standardisée de dosage des cytokines intra-alvéolaires. Les prélèvements proviennent de lavages broncho-alvéolaires réalisés avec des quantités différentes de solution salée isotonique stérile, variables de 20ml [64] à 100ml [71] selon les études. Ces dilutions peuvent modifier les quantités mesurées de cytokines mais sont indispensables pour permettre l'analyse des prélèvements. En effet, les sécrétions broncho-alvéolaires sont généralement assez épaisses, avec la présence de débris cellulaires. Dans notre étude, nos prélèvements étaient recueillis après un lavage de 30 ml de NaCl 9‰. Malgré cette dilution, nous avons eu 3 échecs de centrifugation. La texture épaisse de ces LBA n'était pas due à la purulence du prélèvement. En effet, 1 seul des 3 prélèvements provenait d'un patient présentant une pneumopathie bactérienne (confirmée par examen cytot bactériologique). Une densité importante de débris cellulaires pourrait en être la cause. Dans les prélèvements analysables, les taux d'IL6, IL8 et TNF α étaient comparables à ceux de la littérature [71-72], légèrement inférieurs à ceux de l'étude de Gonzalez-Lopez [64]. Ces différences sont probablement secondaires aux variations des techniques de prélèvements (les patients étudiés dans cette étude ayant une pathologie moins sévère et une ventilation comparable à la notre).

De manière intéressante, les taux de cytokines étaient en proportions différentes selon les patients. Ceux ayant les taux de TNF α les plus importants n'étaient pas forcément ceux présentant les taux d'IL6 ou d'IL8 les plus élevés. Les mêmes résultats étaient observés dans l'étude de Ranieri [71] où une ventilation « protectrice » (avec VT=6 ml/kg) était comparée à une ventilation conventionnelle (VT=10ml/kg). Ces cytokines étant toutes pro-inflammatoires, leurs variations de proportions interindividuelles pourraient refléter la variabilité des réactions du système immunitaire selon les patients et le timing par rapport à l'agression initiale.

Peu d'études se sont intéressées aux médiateurs anti-inflammatoires au cours du SDRA. La cytokine IL10 est l'une des seules à avoir été étudiée au cours de ce syndrome. Elle a été mesurée chez des patients en SDRA dans les secteurs alvéolaires [73] et plasmatiques [54]. Ce médiateur anti-inflammatoire était présent en concentration élevée chez les patients en SDRA avec une évolution assez comparable à celle de l'IL6 et de l'IL8. Le taux plasmatique élevé d'IL10 serait corrélé au risque de mortalité [54]. Ainsi, l'augmentation du taux de cytokines, qu'elles soient anti- ou pro-inflammatoires, semble prédictive de la mortalité. Compte-tenu de la complexité des interactions entre cytokines anti- et pro-inflammatoires et

du peu de données concernant les médiateurs anti-inflammatoires au cours du SDRA, nous avons choisi de doser uniquement des médiateurs pro-inflammatoires.

Au cours du SDRA, la barrière épithélio-endothéliale alvéolaire est altérée [12]. Selon plusieurs études, les cytokines alvéolaires pourraient diffuser dans le secteur systémique [44, 74]. Ce phénomène serait secondaire à la perte de compartimentalisation et pourrait entraîner, dans certaines conditions, une défaillance multi-viscérale. La ventilation mécanique pourrait alors accroître ce transfert en stimulant la production de cytokines intra-alvéolaires et en augmentant la perméabilité alvéolo-capillaire. Les résultats de notre étude pourraient remettre en question cette notion de perte de la compartimentalisation. En effet, il y a une discordance entre les taux intra-alvéolaires et plasmatiques des cytokines. Cela concerne le TNF α dont les concentrations alvéolaires sont importantes alors que cette cytokine est quasi indétectable dans les prélèvements sanguins. Des résultats comparables étaient obtenus dans l'étude de Parsons [48]. Pour l'IL18, nous retrouvons des résultats inversés avec des concentrations minimales, voire nulles, d'IL18 en intra-alvéolaires. Les taux d'IL18 dans le sang étaient comparables à ceux retrouvés chez des patients en SDRA [49]. A notre connaissance, aucune étude n'a recherché la présence d'IL18 en intra-alvéolaire. Ces discordances entre les concentrations intra-alvéolaires et sanguines de ces cytokines ne sont pas en accord avec la théorie de perte de compartimentalisation. L'IL6 et l'IL8, étant des cytokines présentes de manière ubiquitaire en faible quantité en l'absence de pathologie, ne nous orientent pas sur la possibilité d'un transfert de cytokines entre les alvéoles et le sang. Un autre mécanisme d'activation du système immunitaire extra-pulmonaire serait peut-être à rechercher.

3. Perspectives

Actuellement, peu d'équipes utilisent au quotidien des mesures itératives de VPFE au lit du patient. Le lavage de l'azote ne fait pas partie des techniques standard de monitoring des patients ventilés dans les services de réanimation. Pourtant sa simplicité d'utilisation pourrait lui donner une place en pratique courante. La seule modification apportée à la ventilation est l'ajout d'un pneumotachographe et donc l'augmentation de l'espace mort (9,5ml). La diminution de la ventilation alvéolaire secondaire à cet espace mort est minime et n'entraîne pas d'hypercapnie. En effet les respirateurs de réanimation de « nouvelle génération » [75] permettent une compensation automatisée de la compliance de circuit et donc le maintien d'une ventilation minute stable quelques soient les variations de pressions dans le circuit.

De nombreuses études ont tenté d'isoler des paramètres inflammatoires prédictifs de l'évolution clinique des patients en SDRA. Une méta-analyse sur les différents biomarqueurs du SDRA [76] a été publiée récemment. Elle met en évidence leur performance relative et la variabilité des taux selon les études. Certains biomarqueurs paraissent plus pertinents que d'autres mais aucun n'a une très bonne valeur prédictive. Parallèlement le coût de ces dosages ne paraît pas raisonnable pour une pratique courante avec des dosages répétés. La plupart de ces biomarqueurs sont des médiateurs inflammatoires. Cela souligne l'intérêt pronostique de l'estimation de l'inflammation, en particulier intra-alvéolaire, chez les patients présentant un SDRA. Ainsi, indépendamment du fait que la déformation pulmonaire puisse être la cause ou la conséquence de la réponse pro-inflammatoire, la mesure répétée du strain, chez un sujet

souffrant de SDRA, pourrait permettre de prédire l'évolution clinique. Le strain serait alors potentiellement utile pour adapter les traitements avec, selon la méta-analyse de 2009 [28], une bénéfice des thérapeutiques agressives chez les sujets les plus graves.

Enfin, l'intérêt de la mesure du VPFE en pratique courante réside dans le fait que le VPFE intervient dans la physiopathologie des VILI [77]. En effet, la déformation pulmonaire serait l'un des principaux mécanismes de VILI [20]. Une simplification de la mesure du VPFE pourrait permettre de diminuer les VILI en adaptant les paramètres du respirateur sur le volume pulmonaire disponible. Les recommandations actuelles pour une « ventilation protectrice » pourraient être optimisées par l'intégration du strain dans les paramètres ventilatoires. Compte tenu de nos résultats préliminaires, un objectif de diminution du strain au cours du SDRA semblerait pertinent. Ainsi la PEP devrait probablement être adaptée non pas selon la Pplat mais selon le strain (avec des objectifs au moins $< 0,30$). Cette hypothèse pourrait être à l'origine de futures études.

4. Limites

Plusieurs paramètres limitent les résultats de cette étude. Tout d'abord, les données sont préliminaires avec une taille d'échantillon ne permettant pas de conclusion (manque de puissance).

La technique de mesure de l'EELV est imparfaite avec une marge d'erreur de 10% si la FiO_2 est inférieure à 65% et de 15% si $65\% \leq FiO_2 \leq 85\%$. Néanmoins la comparaison de la mesure d'EELV par lavage de l'azote aux techniques de référence est acceptable [63] même au cours du SDRA avec des niveaux élevés de FiO_2 et de PEP [61]. De plus, elle est utilisable au lit du patient et ne nécessite pas de modification des paramètres respiratoires.

La mesure de cytokines intra-alvéolaires n'étant pas une technique standardisée, les taux obtenus ne peuvent être interprétés de manière brute mais uniquement sous forme de proportions (variations inter-cytokiniques). La réalisation de ces mesures dans un centre de recherche nous a permis de définir au mieux les modalités pratiques de ces prélèvements et ainsi d'obtenir des résultats cohérents avec ceux de la littérature.

La déformation alvéolaire au cours de la ventilation est liée à l'utilisation de la PEP et à l'insufflation du VT. Dans notre étude, nous n'avons mesuré que le strain induit par la PEP ce qui peut constituer une limite quand à l'interprétation de l'inflammation. Il faut noter que l'épidémie de grippe A H1N1 de 2009 [78] a permis de proposer une oxygénation extracorporelle pour les patients les plus graves avec des résultats encourageants confirmés récemment [79]. Un des effets attendu de l'ECMO est la mise au « repos » du poumon avec une ventilation à très faible volume et hautes pressions pour limiter les lésions d'ouverture-fermeture. L'analyse de l'inflammation locale et générale chez ces patients ventilés à très bas volume courant pourrait étayer ces hypothèses.

5. Conclusion

Les résultats préliminaires de notre étude permettent de mettre en évidence, chez des patients avec une évolution clinique favorable, une diminution du strain au cours de l'évolution du SDRA associée à une amélioration du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Seul le strain du patient décédé est resté élevé et stable. L'évolution des cytokines pro-inflammatoires étant comparable à celle du strain, nos résultats suggèrent d'une part qu'il existe une relation entre la déformation pulmonaire et les paramètres inflammatoires, d'autre part que la mesure de cette déformation pourrait nous permettre d'estimer l'inflammation intra-pulmonaire et donc de prédire de l'évolution clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
2. Bernard, G.R., et al., *Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee*. Intensive Care Med, 1994. **20**(3): p. 225-32.
3. Ranieri, V.M., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. JAMA, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
4. Villar, J., et al., *The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation*. Intensive Care Med, 2011. **37**(12): p. 1932-41.
5. Brun-Buisson, C., et al., *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. Intensive Care Med, 2004. **30**(1): p. 51-61.
6. Li, G., et al., *Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(1): p. 59-66.
7. Phua, J., et al., *Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(3): p. 220-7.
8. Pelosi, P., P. Caironi, and L. Gattinoni, *Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome*. Semin Respir Crit Care Med, 2001. **22**(3): p. 259-68.
9. Thille, A.W., et al., *Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance*. Anesthesiology, 2007. **106**(2): p. 212-7.
10. Rocco, P.R. and W.A. Zin, *Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different?* Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(1): p. 10-7.
11. Pierrakos, C. and J.L. Vincent, *The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods*. Eur Respir J, 2012. **40**(3): p. 589-95.
12. Matthay, M.A., L.B. Ware, and G.A. Zimmerman, *The acute respiratory distress syndrome*. J Clin Invest, 2012. **122**(8): p. 2731-40.
13. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.
14. Puybasset, L., et al., *Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group*. Intensive Care Med, 2000. **26**(7): p. 857-69.
15. Gattinoni, L. and A. Pesenti, *The concept of "baby lung"*. Intensive Care Med, 2005. **31**(6): p. 776-84.
16. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294-323.
17. Muscedere, J.G., et al., *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(5): p. 1327-34.
18. Slutsky, A.S., *Basic science in ventilator-induced lung injury: implications for the bedside*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(3 Pt 1): p. 599-600.
19. Grasso, S., et al., *Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury*. Crit Care Med, 2004. **32**(4): p. 1018-27.
20. Albaladejo, G.M. and L. Blanch, *Beyond volutrauma in ARDS: the critical role of lung tissue deformation*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. 304.
21. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
22. Briel, M., et al., *Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2010. **303**(9): p. 865-73.

23. J.C. RichardCG, S.L., F. Leclerc et groupe d'experts de la SRLF, *Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfants (nouveau-né exclu) - recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française*. Réanimation, 2005. **14**(5): p. 313-322.
24. Mercat, A., et al., *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 646-55.
25. Ranieri, V.M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(3 Pt 1): p. 544-51.
26. Meade, M.O., et al., *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 637-45.
27. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 327-36.
28. Oba, Y., D.M. Thameem, and T. Zaza, *High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis*. Respir Med, 2009. **103**(8): p. 1174-81.
29. Foti, G., et al., *Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients*. Intensive Care Med, 2000. **26**(5): p. 501-7.
30. Richard, J.C., et al., *Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1609-13.
31. Arnal, J.M., et al., *Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients*. Intensive Care Med, 2011. **37**(10): p. 1588-94.
32. Gainnier, M., et al., *Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2004. **32**(1): p. 113-9.
33. Levine, S., et al., *Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans*. N Engl J Med, 2008. **358**(13): p. 1327-35.
34. Glenney, R.W., et al., *Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution*. J Appl Physiol, 1991. **71**(2): p. 620-9.
35. Beck, K.C. and K. Rehder, *Differences in regional vascular conductances in isolated dog lungs*. J Appl Physiol, 1986. **61**(2): p. 530-8.
36. Mutoh, T., et al., *Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(2): p. 300-6.
37. Vidal, M.G., et al., *Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients*. Crit Care Med, 2008. **36**(6): p. 1823-31.
38. Pelosi, P., L. Brazzi, and L. Gattinoni, *Prone position in acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J, 2002. **20**(4): p. 1017-28.
39. Gillart, T., et al., *[Effect of bronchial drainage on the improvement in gas exchange observed in ventral decubitus in ARDS]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2000. **19**(3): p. 156-63.
40. Santana, M.C., et al., *Prone position prevents regional alveolar hyperinflation and mechanical stress and strain in mild experimental acute lung injury*. Respir Physiol Neurobiol, 2009. **167**(2): p. 181-8.
41. Griffiths, M.J. and T.W. Evans, *Inhaled nitric oxide therapy in adults*. N Engl J Med, 2005. **353**(25): p. 2683-95.
42. Angus, D.C., et al., *Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide*. Crit Care Med, 2006. **34**(12): p. 2883-90.
43. Chang, D.W., et al., *Proteomic and computational analysis of bronchoalveolar proteins during the course of the acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(7): p. 701-9.
44. Chiumello, D., G. Pristine, and A.S. Slutsky, *Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(1): p. 109-16.

45. Gurkan, O.U., et al., *Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003. **285**(3): p. L710-8.
46. Terragni, P.P., et al., *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(2): p. 160-6.
47. Dhanireddy, S., et al., *Mechanical ventilation induces inflammation, lung injury, and extra-pulmonary organ dysfunction in experimental pneumonia*. Lab Invest, 2006. **86**(8): p. 790-9.
48. Parsons, P.E., et al., *Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **288**(3): p. L426-31.
49. Dolinay, T., et al., *Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(11): p. 1225-34.
50. Jordan, J.A., et al., *Role of IL-18 in acute lung inflammation*. J Immunol, 2001. **167**(12): p. 7060-8.
51. Makabe, H., et al., *Interleukin-18 levels reflect the long-term prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. J Anesth, 2012. **26**(5): p. 658-63.
52. McClintock, D., et al., *Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury*. Crit Care, 2008. **12**(2): p. R41.
53. Ware, L.B., et al., *Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury*. Chest, 2010. **137**(2): p. 288-96.
54. Parsons, P.E., et al., *Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury*. Crit Care Med, 2005. **33**(1): p. 1-6; discussion 230-2.
55. Welty-Wolf, K.E., et al., *Tissue factor in experimental acute lung injury*. Semin Hematol, 2001. **38**(4 Suppl 12): p. 35-8.
56. Agrawal, A., et al., *Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012. **303**(8): p. L634-9.
57. Gattinoni, L., et al., *Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention*. Eur Respir J Suppl, 2003. **47**: p. 15s-25s.
58. Chiumello, D., et al., *Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(4): p. 346-55.
59. Liu, Q., et al., *Lung stress and strain during mechanical ventilation in animals with and without pulmonary acute respiratory distress syndrome*. J Surg Res, 2013. **181**(2): p. 300-7.
60. Ibanez, J. and J.M. Raurich, *Normal values of functional residual capacity in the sitting and supine positions*. Intensive Care Med, 1982. **8**(4): p. 173-7.
61. Dellamonica, J., et al., *Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care, 2011. **15**(6): p. R294.
62. Olegard, C., et al., *Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction*. Anesth Analg, 2005. **101**(1): p. 206-12, table of contents.
63. Chiumello, D., et al., *Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume*. Crit Care, 2008. **12**(6): p. R150.
64. Gonzalez-Lopez, A., et al., *Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med, 2012. **38**(2): p. 240-7.
65. Dellamonica, J., et al., *PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment*. Intensive Care Med, 2011. **37**(10): p. 1595-604.
66. Talmor, D., et al., *Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury*. N Engl J Med, 2008. **359**(20): p. 2095-104.
67. Bellani, G., et al., *Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(9): p. 1193-9.

68. Chen, D.L. and D.P. Schuster, *Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose to evaluate neutrophil kinetics during acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004. **286**(4): p. L834-40.
69. Gattinoni, L., et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1775-86.
70. Heaney, M.L. and D.W. Golde, *Soluble receptors in human disease*. J Leukoc Biol, 1998. **64**(2): p. 135-46.
71. Ranieri, V.M., et al., *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 1999. **282**(1): p. 54-61.
72. Donnelly, S.C., et al., *Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups*. Lancet, 1993. **341**(8846): p. 643-7.
73. Lee, Y.L., et al., *Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia*. J Crit Care, 2010. **25**(1): p. 176 e7-13.
74. Slutsky, A.S. and L.N. Tremblay, *Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(6 Pt 1): p. 1721-5.
75. Thille, A.W., et al., *A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators*. Intensive Care Med, 2009. **35**(8): p. 1368-76.
76. Terpstra, M.L., et al., *Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis**. Crit Care Med, 2014. **42**(3): p. 691-700.
77. Dreyfuss, D., et al., *Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats*. Am Rev Respir Dis, 1985. **132**(4): p. 880-4.
78. Davies, A., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome*. JAMA, 2009. **302**(17): p. 1888-95.
79. Roch, A., et al., *Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center*. Intensive Care Med, 2014. **40**(1): p. 74-83.

V. SERMENT D'HIPPOCRATE

Conseil National de l'Ordre des Médecins (05/01/2012)

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

VI. RESUME

Introduction :

La physiopathologie du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) est basée sur des phénomènes inflammatoires. La ventilation mécanique, pierre angulaire du traitement, est elle-même responsable de lésions et d'inflammation pulmonaires dont l'estimation pourrait être pronostique du devenir des patients en SDRA. Nous nous sommes intéressés à la déformation pulmonaire induite par la ventilation mécanique (strain) et à l'inflammation intra-pulmonaire à la recherche de facteurs pronostiques dynamiques dans le SDRA.

Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle, monocentrique sur des patients présentant des SDRA modérés et sévères. Les mesures de strain et des concentrations plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6, IL8 et IL18) ont été répétées quotidiennement et associées à la mesure des taux intra-alvéolaires de cytokines à l'inclusion. Notre critère de jugement principal était la comparaison entre l'évolution du strain et celle du rapport PaO₂/FiO₂. Les critères secondaires étaient l'évolution des taux de cytokines, le nombre d'heures cumulées avec un rapport PaO₂/FiO₂ \leq 200 et la mortalité à J28.

Résultats :

Les résultats préliminaires ont inclus 8 premiers. Les 2 patients présentant un SDRA sévère avaient des strains plus élevés à l'inclusion. Le strain diminuait après 48 heures de ventilation (p=0,04), avec en parallèle une augmentation du rapport PaO₂/FiO₂ (p=0,02). Le seul patient décédé des complications de son SDRA a conservé des valeurs de strain élevées (\geq 0,33) et stables tout au long de la prise en charge. Les taux des cytokines pro-inflammatoires IL6 et IL8 ont évolué de manière sensiblement comparable au strain. L'IL18 était quasi indétectable dans le lavage broncho-alvéolaire. Dans le secteur plasmatique, le TNF α était faiblement concentré. Le rapport PaO₂/FiO₂ restait inférieur à 200 pendant 149 [122 ; 203] heures. A J28, deux patients étaient décédés (25%). Durant l'étude, un patient a présenté une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et 3 ont été mis en décubitus ventral. Le sevrage ventilatoire était obtenu à 242 [194 ; 485] heures.

Conclusion :

Ces résultats préliminaires suggèrent que le strain pourrait nous permettre l'estimation de l'inflammation intra-pulmonaire et donc serait prédictif de l'évolution clinique des patients en SDRA.

Mots-clés : SDRA ; déformation pulmonaire ; strain ; marqueurs inflammatoires